

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

MITSUI CHEMICALS, INC. Intellectual Property Division 580-32, Nagaura Sodegaura-shi, Chiba 299-0265

02. JUN 2005

| Date of mailing (day/month/year) 10 March 2004 (10.03.2004) | |
|--|--|
| Applicant's or agent's file reference F000294 | IMPORTANT NOTIFICATION |
| International application No. PCT/JP2003/016567 | International filing date (day/month/year) 24 December 2003 (24.12.2003) |
| International publication date (day/month/year) Not yet published | Priority date (day/month/year) 26 December 2002 (26.12.2002) |

- MITSUI CHEMICALS, INC. et al
- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the international Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office or PCT receiving Office

Date of receipt of priority document

26 Dece 2002 (26.12.2002)

2002-377740

The International Bureau of WIPO -

34. chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

19 Febr 2004 (19.02.2004)

知的財産も 04.3.1

Authorized officer

Françoise HENNEQUIN (Fax 338 70)(

Telephone No. (41-22) 338 9935

006142910

IRO3/16567

日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE 02 JUN 2005 24.1 2.03

REC'D 19 FEB 2004

PCT

WIPO

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2002年12月26日

出 願 番 号 Application Number:

特願2002-377740

[ST. 10/C]:

[JP2002-377740]

出 願 人 Applicant(s):

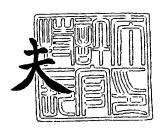
三井化学株式会社

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2004年 2月 5日





【書類名】

特許願

【整理番号】

P0001796

【提出日】

平成14年12月26日

【あて先】

特許庁長官

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内

【氏名】

梅谷 豪毅

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内

【氏名】

小松 弘典

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内

【氏名】

安藤 知行

【発明者】

【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内

【氏名】

富樫 和彦

【特許出願人】

【識別番号】

000005887

【氏名又は名称】

三井化学株式会社

【代表者】

中西 宏幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】

005278

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】明細書

【発明の名称】 2 ーデオキシペントース類の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1) [化1]

【化1】

(式中、Xは水素、アルカリ金属、アルカリ土類金属を表す。)で表される化合物を接触水素化法により、式(2)[化2]で表される化合物に変換する方法。

【化2】

【請求項2】 一般式(1)で表される化合物を溶媒中、酸性条件下にすることにより、式(3) [化3]を得る方法。

【化3】

【請求項3】 式(3)で表される化合物を接触水素化法により、式(2)で表される化合物に変換する方法。

【請求項4】 接触水素化法を水溶媒中で行う請求項1又は請求項3に記載の方法。

【請求項5】 接触水素化法を酸性条件下で行う請求項1、請求項3、請求項4の何れか一項記載の方法。

【請求項6】 接触水素化法に活性炭に担持されたパラジウムを使用する請求項1、請求項3~請求項5の何れか一項記載の方法。

【請求項7】 接触水素化法を加熱条件下で行う請求項1、請求項3~請求

項6の何れか一項記載の方法。

【請求項8】請求項1、請求項3~請求項7の何れか一項に記載の方法で製造された式(2)の化合物を、脱炭酸を伴う酸化反応により式(4)[化4]で表される化合物を得る方法。

【化4】

HO
$$\rightarrow$$
 H (4)

【請求項9】 請求項1、請求項3~請求項7の何れか一項に記載の方法で製造された式(2)の化合物を、加水分解することによって一般式(5)[化5]

【化5】

HO
$$OH$$
 OX (5)

(式中Xは前記の通り)で表される化合物にした後に、脱炭酸を伴う酸化反応を行い、式(4)で表される化合物を得る方法。

【請求項10】 一般式(1)が式(6) [化6]

【化6】

(式中Xは前記の通り)で表される化合物を使用する請求項1、請求項4~請求項9の何れか一項に記載の方法。

【請求項11】 式(2)が式(7) [化7]

【化7】

(式中Xは前記の通り)で表される化合物を使用する請求項2~請求項9の何れか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品原料として重要な2-デオキシペントース類の製造法に関する。

[0002]

【従来の技術】

糖類を合成する際に、目的とする反応を進行させるために、化合物中に含まれる水酸基に保護基を付した製造法が数多く見受けられる。2ーデオキシペントース類の合成においても、アシル基やアセタール類で水酸基を保護した合成法が報告されているが、脱保護や精製を要するため工程数が増えてしまうので工業的製造法として好ましくない。従って、保護基を使用しない製造ルートは工業的製造法として有利であると考えられる。このような観点から代表的な従来技術の例として、グルコースをアルカリ分解、続く酸性化によってメタサッカリン酸ラクトンを得た後に、加水分解、さらに鉄による分解反応にて2ーデオキシリボースを得る方法が挙げられる(J. Am. Chem. Soc., (1954),76,3541)。しかしながら、グルコースのアルカリ分解は非常に反応系が複雑でありメタサッカリン酸ラクトンまでの収率は低い。そのために2ーデオキシリボースまでの通算収率は約5%しかなく、工業的製造法として満足できるものではない。

[0003]

また、本発明によって得られるメタサッカリン酸ラクトンの公知技術に関して

は、2ーケトーデオキシグルコン酸カリウムを水素化ホウ素ナトリウムによって 還元する方法が例示されているが、40当量近いヒドリドが使用されており反応 処理や精製に支障が生じるために、工業的製造法としては好ましくない(Car bohydr. Res., (1983), 115, 288)。

[0004]

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., (1954), 76, 3541

[0005]

【非特許文献 2】 Carbohydr. Res., (1983), 115, 288

[0006]

【発明が解決しようとする課題】

2 ーデオキシペントース類に関して、収率が優れ、操作が簡便である工業的製法を提供することである。

[0007]

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題に対して鋭意検討を行った結果、公知の方法によって入手可能な2-ケトーデオキシグルコン酸に対して接触水素化法を施すことによってメタサッカリン酸ラクトンを合成し、次いで2-デオキシリボースに変換すると良好な収率、かつ簡便な操作で製造できることを見出した。また、接触水素化に活性炭に担持された金属(パラジウム)を使用しているので、容易に回収して再利用することが可能であり、産業上の廃棄物も少ない。さらに、得られたメタサッカリン酸ラクトンを含む反応溶液は、精製することなしに2-デオキシリボースに変換することも可能である。こうした方法は工業的製造法として適している。

[0008]

すなわち、本発明は、

[1] 一般式(1) [化8]

[0009]

(化8)

(式中、Xは水素、アルカリ金属、アルカリ土類金属を表す。)で表される化合物を接触水素化法により、式(2)[化9]で表される化合物に変換する方法であり、

【化9】

[2] 一般式(1)で表される化合物を溶媒中、酸性条件下にすることにより、 式(3) [化10]を得る方法であり、

[0011]

【化10】

- [3] 式(3)で表される化合物を接触水素化法により、式(2)で表される化合物に変換する方法であり、
- [4] 接触水素化法を水溶媒中で行う[1]又は[3]に記載の方法であり、
- [5] 接触水素化法を酸性条件下で行う[1]、[3]、[4]の何れか一項記載の方法であり、
- [6] 接触水素化法に活性炭に担持されたパラジウムを使用する請求項[1]、[3]~[5]の何れか一項記載の方法であり、
- [7] 接触水素化法を加熱条件下で行う[1]、[3]~[6]の何れか一項記載の方法であり、

願2002-377740

[8] [1]、[3]~[7]の何れか一項に記載の方法で製造された式 (2) の化合物を、脱炭酸を伴う酸化反応により式 (4) [化11] で表される化合物を得る方法であり、

[0012]

【化11】

[9] [1]、[3]~[7]の何れか一項に記載の方法で製造された式(2)の化合物を、加水分解することによって一般式(5) [化12]

[0013]

【化12】

HO
$$OH$$
 OX (5)

(式中Xは前記の通り)で表される化合物にした後に、脱炭酸を伴う酸化反応を行い、式(4)で表される化合物を得る方法であり、

[10] 一般式(1)が式(6)[化13]

[0014]

【化13】

(式中Xは前記の通り)で表される化合物を使用する[1]、[4]~[9]の何れか一項に記載の方法であり、

[11] 式(2)が式(7)[化14]

[0015]

【化14】

(式中Xは前記の通り)で表される化合物を使用する[2]~[9]の何れか一項に 記載の方法である。

[0016]

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

一般式 (1) で表される化合物は、Methods Enzymol. (41 巻、99ページ) やCarbohydr. Res., (1983), 115, 288に記載の方法で得ることができる。

[0017]

Xにおけるアルカリ金属、アルカリ土類金属は特に限定されることはない。 アルカリ金属の具体例としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなど、アルカリ土類金属についてはマグネシウム、カルシウム、バリウムなどが挙げられる

接触水素化法に使用される金属触媒の金属としては、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、白金、ニッケル(ラネーニッケル)などが挙げられる。これらの金属は、それ自体金属触媒として使用してもよいし、金属酸化物、金属塩化物などの塩の形で用いてもよい。

使用する金属触媒の量は反応が進行する量であれば特に限定されることはないが、経済的観点から $0.1\sim30$ 重量%が好ましい。

金属触媒の再利用を考慮した場合、本発明の方法に使用される金属触媒は金属を担体に担持させたものを使用することが好ましい。担体に金属を担持させた金属触媒を用いる場合、用いる担体としては、活性炭、 SiO_2 、 Al_2O_3 、 $BaSO_4$ 、 TiO_2 、 ZrO_2 、MgO、 ThO_2 、f/イソウ土などが挙げられる。担体に担持させる金属の量は任意であるが、担体に対して $0.1 \sim 30$ 重量%の範



[0018]

本発明の接触水素化の際の反応系内の水素の圧力は特に限定されることはなく 、常圧でも加圧でもよい。

[0019]

接触水素化反応の反応温度は30℃以上溶媒の沸点以下、好ましくは40℃以 上溶媒の沸点以下である。

[0020]

接触水素化反応に使用する溶媒は該反応が進行するものであれば特に限定されることはないが、一般式 (1) で表される化合物を溶解するものが好ましく、例えば、水やアルコールなどの溶媒が挙げられる。アルコールの具体例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどであり、任意に水を含有することができる。

[0021]

接触水素化反応において、有機酸や無機酸を添加することによって反応速度を促進することがある。用いられる有機酸の具体例としては、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。無機酸としては、塩酸、硫酸などである。使用量に関しては、反応液の液性がpH5以下、好ましくはpH3以下になるように添加すればよい。

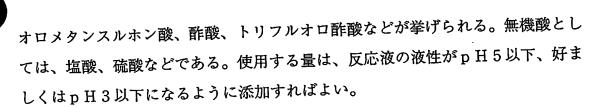
[0022]

[0023]

この反応に使用される溶媒は反応が進行するものであり、水やジオキサンなどが挙げられる。

[0024]

上記反応を酸性条件にするために使用される酸としては、陽イオン交換樹脂、 有機酸、無機酸である。有機酸の具体例としては、メタンスルホン酸、トリフル



[0025]

式(3)で表される化合物を接触水素化して式(2)で表される化合物とする 反応に関しては、使用する金属、水素の圧力については、前記した一般式(1) で表される化合物を接触水素化して式(2)で表される化合物を得る方法と同様 である。

[0026]

反応に使用する溶媒は式(3)で表される化合物を溶解するものが好ましく、 例えば、水やアルコールなどの溶媒が挙げられる。アルコールの具体例としては 、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどであり、任意に水を含有する ことができる。

[0027]

反応の液性は反応が進行するものであれば特に限定されることはないが、アルカリ性では式(3)で表される化合物が加水分解されて一般式(1)で表される化合物になり収率が低下するので、中性もしくは酸性条件下が好ましい。酸性条件下で行う際は、有機酸や無機酸で酸性化を行うことができる。

有機酸の具体例としては、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。無機酸としては、塩酸、硫酸などである。

[0028]

反応温度は、-10℃以上溶媒の沸点以下であり、好ましくは10℃以上溶媒 の沸点以下である。

[0029]

以下、式(2)で表される化合物から式(4)で表される化合物の合成方法について述べる。

[0030]

接触水素化が終了した後に金属触媒を留去し、式(2)で表される化合物を精

製することなく、 Ce_2 (SO_4) $_3$ のようなCe (III) を使用して式 (4) で表される化合物の化合物に変換することができる。接触水素化の溶媒に水を使用した場合には、溶媒置換を必要とすることなく、継続して水溶媒で反応が行える。使用するCe (III) は2当量以上であり、経済的観点から2当量以上5 当量以下が好ましい。この際に、硫酸をCe (III) に対して2当量以上添加することが好ましい。この際の反応温度は、 $20\sim70$ $\mathbb C$ である。

[0031]

以下、式(2)で表される化合物から一般式(5)で表される化合物を経て、 式(4)で表される化合物を得る方法について述べる。

接触水素化終了後に式(2)で表される化合物は、一部加水分解され式(7)との混合物で得られことがある。その際に、無機塩基を使用することによって、式(7)で表される化合物の化合物に変換することができる。

[0032]

反応に使用される無機塩基を例示すると、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。使用する当量は特に限定されないが、0.5~3当量が好ましい。

[0033]

加水分解をする際の反応温度は、-10~70℃である。

[0034]

式(7)で表される化合物は、ヒドロキシラジカルと反応させることによって、式(4)で表されるデオキシペントース類に変換することができる。

[0035]

ヒドロキシラジカルは、金属と過酸化水素水と反応させることにより発生させ ることができる。

金属の具体例としては、Fe(III)、Fe(III)、Ti(III)、Ti(IV)、Cu(IV)、Cu(II) などが挙げられる。使用する当量は反応が進行する限りにおいて特に限定されることはないが、 $O.1\sim50\,mol\%$ である。

[0036]

使用する過酸化水素の量は反応が進行する限りにおいて特に限定されることはないが、好ましくは $1\sim1$ 0当量であり、より好ましくは $2\sim5$ 当量である。

[0037]

【実施例】

以下に実施例により、本発明を更に詳細に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0038]

[実施例1]

2-ケト-3-デオキシ-D-グルコン酸の接触水素化[化15]

[0039]

【化15】

2-ケト-3-デオキシーD-グルコン酸(以下KDGと称する。)の10% 水溶液5.0gに10%パラジウムカーボン(48%含水品)50mgを加え、 内温48℃まで加熱した。水素気流下において9時間反応した後に反応液をHP LCにて分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンが54%、メタサッカリン 酸が26%の反応収率で得られたことが判明した。

[0040]

[実施例2]

KDGの接触水素化

硫酸を 45μ 1添加する以外は、実施例 1 と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が 92%の反応収率で得られたことが判明した。

[0041]

[実施例3]

KDGの接触水素化

硫酸を 107μ 1添加する以外は、実施例1と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が96%の反応収率で得られたことが判明した。

[0042]

[実施例4]

KDGの接触水素化

KDGの30%水溶液に、10%パラジウムカーボン(48%含水品)0.19gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において20時間反応した後にHPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が84%の反応収率で得られた。

[0043]

[実施例5]

KDGの接触水素化

硫酸を 178μ 1添加する以外は、実施例4と同様に反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が89%の反応収率で得られたことが判明した。

[0044]

[実施例6]

KDGのナトリウム塩の接触水素化

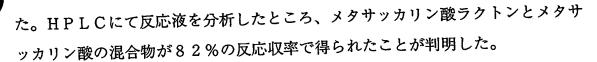
KDGのナトリウム塩4.66mmolを含む5.0g水溶液に、硫酸0.6g、10%パラジウムカーボン(48%含水品)0.10gを加え、内温48℃まで加熱した。水素気流下において20時間反応した後にHPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が80%の反応収率で得られたことが判明した。

[0045]

[実施例7]

KDGのカリウム塩の接触水素化

KDGのナトリウム塩をカリウム塩にする以外は、実施例6と同様に反応を行っ



[0046]

[参考例1]

10%パラジウムカーボンの再利用

KDGの4.4%水溶液16gに、硫酸120 μ 1、10%パラジウムカーボン (48%含水品)80mgを加えて、水素気流下で反応した。HPLCにて観測すると、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が77%の収率で得られた。この反応で使用したパラジウムカーボンを再利用(第1回目)して、同様の反応を行った。HPLCにて反応液を分析したところ、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が72%の収率で得られたことが判明した。以降同様の操作を繰り返すと、第二回目再利用では反応収率78%、第三回目再利用では75%であり、パラジウムカーボンが再利用可能であることが確認された。

[0047]

[実施例8]

5-(1,2-ジヒドロキシーエチル)-3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オンの合成

窒素気流下、KDG0.3 gとNafion SAC13 0.1 gを含むジオキサン10m1を80Cで加熱した。HPLCにて反応液を分析したところ、表題の化合物が検出された。

[0048]

[実施例9]

5- (1, 2-ジヒドロキシーエチル) -3-ヒドロキシ-5H-フラン-2-オンの接触水素化[化16]

[0049]

【化16】

KDGのカリウム塩4.77mmolを含む水溶液5.0gに2Nの塩酸水溶液5.0gを加えて、80℃で2時間反応した。次いで減圧濃縮をした後に、HPLCにて反応液を分析したところ、5ー(1,2ージヒドロキシーエチル)ー3ーヒドロキシー5Hーフランー2ーオンが生成していることが確認できた。これに、水5.0gと10%パラジウムカーボン(48%含水品)0.2gを加えて水素気流下で反応すると、メタサッカリン酸ラクトンとメタサッカリン酸の混合物が反応収率61%で得られた。

[0050]

[実施例9]

2-デオキシーDーリボースの合成

実施例1で得られた反応液に含まれるパラジウムカーボンを濾別し、37 で で加熱した。これに、水20 m l に硫酸セリウム(IV)四水和物 1.8 g と硫酸 0.8 7 g を加えたものを滴下した。反応終了後、HPLCにて反応液を分析した。KDGからの通算収率は51%であった。

[0051]

[実施例11]

接触水素化後、加水分解を経た2ーデオキシーDーリポースの合成

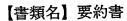
KDGのカリウム塩5.73mmolを含む水溶液に、硫酸0.6g、10%パラジウムカーボン(48%含水品)0.1gを50℃まで加熱し、水素気流下で反応した。反応終了後、パラジウムカーボンを濾別し、炭酸カルシウム0.67gを徐々に加えた。析出物を濾別し、濾液に水酸化カルシウム0.42gを加えた。さらに、炭酸ガスを吹き込み100℃まで加熱した後に、析出物を濾別した。これに予め調製しておいた水1mlに硫酸鉄(II)七水和物9.6mg、酢酸バリウム8.8mgを加えたものを加えて、50℃に加熱した。さらに、3

0%の過酸化水素水 0.4 gを30分間隔で3回加えた。反応終了後、HPLCにて反応液を分析した。その結果、2-デオキシーDーリボースが反応収率47%であった。

[0052].

【発明の効果】

本発明によると、2ーデオキシペントース類が簡便な操作で収率よく得ることができる。また、接触水素化工程においては、使用する金属が再利用できるので、産業上の廃棄物が低減できる。さらに、得られた反応溶液は特に精製することなく、次工程にしようすることができる。本発明の方法は、工業的製造法として適している。



【要約】

【課題】従来知られているよりも収率が優れ、操作が簡便である2ーデオキシペントース類の工業的製法を提供する。

【解決手段】 2ーケトーデオキシグルコン酸に対して接触水素化法を施すことによってメタサッカリン酸ラクトンを合成し、次いで2ーデオキシリボースに変換すると良好な収率、かつ簡便な操作で2ーデオキシリボースを製造できることを見出した。

【効果】本発明によると、2ーデオキシペントース類が簡便な操作で収率よく得ることができる。また、本発明の接触水素化には活性炭に担持された金属(パラジウム)を使用しているので、金属触媒を容易に回収して再利用することが可能であり、産業上の廃棄物が低減できる。さらに、得られたメタサッカリン酸ラクトンを含む反応溶液は、精製することなしに次工程の2ーデオキシリボースへの変換に使用することが可能である。こうした方法は、工業的製造法として適している。

【選択図】なし



出願人履歴情報

識別番号

[000005887]

1. 変更年月日

1997年10月 1日

[変更理由]

名称変更

住 所

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

三井化学株式会社 氏 名

2. 変更年月日

2003年11月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所 氏 名 東京都港区東新橋一丁目5番2号

三井化学株式会社